

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (16)

Was gibt es Neues über schwere kongenitale Neutropenien?

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Die bisherige bereits mehrfach in dieser Serie zitierte Immundefekt-Klassifikation (IUIS 2014) der schweren kongenitalen Neutropenien (SCN) umfasst die in Tabelle 1 genannten Erkrankungen.

Daneben gibt es angeborene Neutropenien bei Glykogenose-Typ-1b (Mutation bei *G6PT1*), die zyklische Neutropenie (Mutation bei *ELANE/ELA2*), die X-chromosomale Neutropenie (GOF-Mutation bei *WASP*), den p14-Defekt (Mutation bei *ROBLD3/LAMTOR2*), das Barth-Syndrom (Mutation im Tafazzin-Gen), das Cohen-Syndrom (Mutation im *VPS13B*-Gen, Genprodukt COH1), und die Poikilodermie mit Neutropenie (Clericuzio Syndrom, Mutation bei *C16ORF57*). Bei weiteren Immundefekten können Neutropenien auftreten, sie stehen aber nicht so im Vordergrund wie bei den isolierten Neutropenien. Übersichten, in denen die unterschiedlichen Pathomechanismen (Abb. 1) diskutiert werden, finden sich z. B. bei F. Hauck und C. Klein, 2013, oder T. Glaubach et al. 2014 [4, 5].

Nach der Veröffentlichung der Internationalen Immundefekt-Klassifikation im Jahre 2014 sind die folgenden Defekte dazu gekommen, die möglicherweise in Zukunft SCN-Kürzel bekommen werden.

Angeborener Defekt beim *CSF3R*

Somatisch erworbene Mutationen im Bereich des G-CSF Rezeptors sind bei SCN schon länger bekannt. Triot et al. beschrieben 2014 homozygote und Compound-heterozygote Mutationen, die zu einem Expressions- und somit Funktionsdefekt des zellulären Rezeptors für G-CSF führten [7]. Basis dafür war eine Glykosylierungsstörung im Bereich des Rezeptors. Bei den betroffenen 4 Patienten war im Knochenmark die Myelopoese ausgereift ohne Anhalt für Myelodysplasie. Die peripheren Neutrophilenzahlen lagen meist >200/µl. In der Anamnese der Patienten fanden sich polytope bakterielle Infektionen.

JAGN1-Defekt

Boztug et al. (2014) analysierten 14 Individuen mit SCN, bei denen insgesamt 9 verschiedene Mutationen bei *JAGN1* (Jagunal homolog 1) gefunden werden konnten [3]. Die Granulozyten dieser Patienten zeigten ultrastrukturelle Defekte, eine Verminderung der Granula, eine aberrante N-Glykosylierung multipler Proteine und eine gesteigerte Apoptose. Das Genprodukt ist ein im endoplasmatischen Retikulum lokalisiertes Protein, das am frühen sekretorischen Stoffwechselweg in den Granulozyten beteiligt ist und so für die Ausdifferenzierung der Zellen unerlässlich ist.

Bei den Patienten lagen die Granulozytenwerte zwischen 100/µl und 1000/µl. Im Knochenmark wies die Mehrzahl der Patienten einen zumindest intermittierenden Reifungsstopp auf. Die Mehrzahl der Patienten reagierte nicht auf G-CSF. Die Klinik bei den Patienten mit homozygotem Defekt war geprägt von bakteriellen Infektionen insbesondere im Bereich der Haut und der Atemwege. 1 Patient hatte eine Aspergillose entwickelt. Dennoch ging es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Mehrzahl der Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren relativ gut. Später wurden 2 weitere Geschwister beschrieben, die zusätzlich zu schweren Neutropenie-Zeichen eine Systemerkrankung hatten mit erheblichen bakteriellen Infektionen, fazialer Dysmorphie sowie einer geistigen Retardierung. G-CSF bis zu 10 µg/kg hatte keinen relevanten

Tabelle 1. Schwere kongenitale Neutropenien nach der IUIS-Klassifikation (2014)

| Systematische Bezeichnung | Mutation bei | Synonym |
|---------------------------|---------------------|-----------------|
| SCN1 | <i>ELANE (ELA2)</i> | – |
| SCN2 | <i>GFI1</i> | – |
| SCN3 | <i>HAX1</i> | Morbus Kostmann |
| SCN4 | <i>G6PC3</i> | – |
| SCN5 | <i>VPS45</i> | – |

Einfluss auf die Granulozytenzahlen. Immunologisch zeigte sich zusätzlich eine Hypogammaglobulinämie, vermutlich als Folge der defekten Glykosylierung. Damit liegt eine enge Beziehung zu den CDG-Syndromen vor.

Defekt bei *TCIRG1* (T-cell immune regulator 1)

V. Makaryan et al. beschrieben 2014 eine Familie mit insgesamt 5 Generationen, bei denen 13 Mitglieder z. T. stark verminderte periphere Neutrophile aufwiesen (74–1100/μl) [6]. Genetische Analysen förderten dann einen Defekt bei *TCIRG1* zutage. Das entsprechende Genprodukt in Monozyten war mittels Western-Blot-Analyse nur in verminderter Menge nachweisbar.

Bei der Transkription von *TCIRG1* können durch alternatives Spleißen auf Proteinebene 2 Isoformen entstehen, die als *TCIRG1-isoa* und *TCIRG1-isob* bezeichnet werden. Homozygote oder Compound-heterozygote Mutationen bei *TCIRG1-isoa* sind die genetische Ursache der autosomal-rezessiven Osteopetrosis. Es kann darüber spekuliert werden, dass eine Mutation bei *TCIRG1* dazu führt, dass die Mikroumgebung der Granulopoese im Knochenmark verändert ist und auf diese Weise die Granulopoese stört. Das *TCIRG1*-Genprodukt gehört zu den vakuolären H⁺-ATPasen, die an der Regulation des intrazellulären pH-Werts beteiligt sind.

Bedauerlicherweise sucht man in der Publikation vergeblich nach klinischen Informationen über die Patienten.

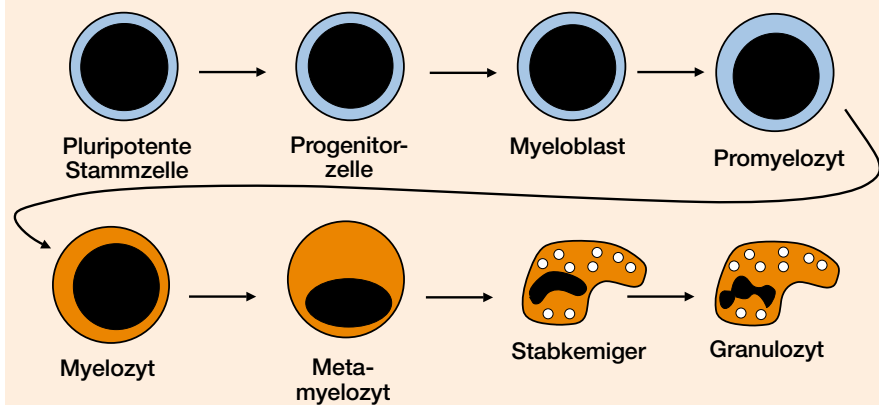
CXCR2 Defekt

Auer et al. (2014) analysierten das Exom von insgesamt gut 30.000 Individuen mithilfe eines Gen-Chips. Dabei fanden sie eine Reihe von Individuen mit Missense-Mutationen im Chemokinrezeptor

Abbildung 1. Mögliche Ursachen für eine genetisch bedingte Neutropenie während der Myelopoese

Vielfältige Mechanismen können zu einer genetisch bedingten Neutropenie führen: Induktion der Bildung ungefalteter Proteine, Störung der Zusammensetzung der Ribosomen und p53-abhängige Apoptose. Des Weiteren wurden Störungen im Zellstoffwechsel, Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials und Fehllokalisierung bestimmter Proteine (z. B. Elastase) gefunden. Alle diese Störungen bedeuten ein intrazelluläres Stresssignal, das vorzeitige Apoptose bereits im Knochenmark auslösen kann. Weitere Details finden sich in den Übersichten von Glaubach und Hauck [4, 5].

Myelopoese



CXCR2, die eine Neutropenie aufwiesen. Im Detail konnte eine Familie studiert werden mit kongenitaler Neutropenie, bei der die ligandinduzierte Signaltransduktion über CXCR2 sowie die Chemotaxis gestört waren. Das klinische Bild ähnelte dem WHIM-Syndrom, das auf eine Mutation bei *CXCR2* zurückzuführen ist. Über die klinischen Probleme innerhalb dieser Familie sowie den aktuellen

Zustand der Patienten findet man leider keine Informationen.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

Literatur

- 1 Auer PL, Teumer A, Schick U et al. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet* 2014; 46(6): 629-34
- 2 Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A et al. JAGN1 Deficient Severe Congenital Neutropenia: Two Cases from the Same Family. *J Clin Immunol*. 2015; 35(4): 339-43
- 3 Boztug K, Järvinen PM, Salzer E et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet*. 2014; 46(9): 1021-7
- 4 Glaubach T, Minella AC, Corey SJ. Cellular stress pathways in pediatric bone marrow failure syndromes: many roads lead to neutropenia. *Pediatr Res* 2014; 75(1-2): 189-95
- 5 Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13(6): 596-606
- 6 Makaryan V, Rosenthal EA, Bolyard AA et al.; UW Center for Mendelian Genomics. *TCIRG1*-associated congenital neutropenia. *Hum Mutat* 2014; 35(7): 824-7
- 7 Triot A, Järvinen PM, Arostegui JI et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* 2014 123(24): 3811-7